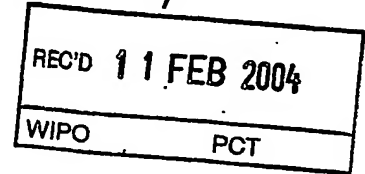


# BUNDEREPUBLIK DEUTSCHLAND

EP 03 / 14 04 5

## PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



### Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 103 06 213.0

**Anmeldetag:** 13. Februar 2003

**Anmelder/Inhaber:** ALTANA Pharma AG, Konstanz/DE

**Bezeichnung:** Kombinationsarzneimittel

**IPC:** A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 6. August 2003  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

*Klostermeyer*

Klostermeyer

**PATENTANMELDUNG**

**ALTANA Pharma AG  
Byk-Gulden-Straße 2  
78467 Konstanz  
Bundesrepublik Deutschland**

**Kombinationsarzneimittel**

## **Kombinationsarzneimittel**

### Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein neues Kombinationspräparat zur Therapie von Atemwegserkrankungen.

### Bekannter technischer Hintergrund

In der DE-OS 41 29 535 werden verschiedene neue Glucocorticoide offenbart, unter anderem auch der Wirkstoff Ciclesonid. In verschiedenen Patentanmeldungen (z.B. EP 0 416 950, EP 0 416 951, WO93/11773 oder DE-OS 19541689) wird die Kombination ausgewählter Glucocorticoide mit bestimmten  $\beta_2$ -Sympathomimetika beschrieben.

### Beschreibung der Erfindung

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, ein lokal zu applizierendes Antiasthmaticum zur Verfügung zu stellen, das folgende Bedingungen erfüllt:

- Gute lokale (topische) Wirkung
- Fehlende systemische (Neben)wirkung
- Geringe orale Bioverfügbarkeit
- Rasche Aufhebung des Bronchospasmus
- Gute antientzündliche Wirkung
- Gute Eignung für die Langzeittherapie
- Günstige Beeinflussung der bronchialen Hyperreaktivität.

Es wurde nun gefunden, daß die kombinierte Anwendung des Wirkstoffs Ciclesonid mit dem  $\beta_2$ -Sympathomimetikum R,R-Formoterol die oben genannten Bedingungen in hervorragender Weise erfüllt.

Gegenstand der Erfindung ist somit die kombinierte Anwendung von Ciclesonid mit R,R-Formoterol bei der Behandlung von Atemwegserkrankungen.

Ciclesonid (engl.: ciclesonide) ist der INN für einen Wirkstoff mit der chemischen Bezeichnung [11 $\beta$ ,16 $\alpha$ (R)]-16,17-[(Cyclohexylmethyl)bis(oxy)]-11-hydroxy-21-(2-methyl-1-oxopropoxy)pregna-1,4-dien-

3,20-dion. Ciclesonid und dessen Herstellung sind in der DE-OS 4129535 beschrieben. Erfindungsgemäß umfasst die Bezeichnung Ciclesonid auch Solvate von Ciclesonid, physiologisch funktionelle Derivate von Ciclesonid oder Solvate davon. Physiologisch funktionelle Derivate von Ciclesonid, die in Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung genannt werden können, sind vorzugsweise chemische Derivate von Ciclesonid, die eine ähnliche physiologische Funktion wie Ciclesonid haben, beispielsweise das 21-Hydroxyderivat von Ciclesonid. Die 21-Hydroxyverbindung hat die chemische Bezeichnung  $16\alpha,17-(22R,S)$ -Cyclohexylmethylenedioxy- $11\beta,21$ -dihydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion. Diese Verbindung und die Herstellung sind in der WO 94/22899 offenbart. Erfindungsgemäß wird unter der Wirkstoffbezeichnung "Ciclesonid" nicht nur das reine R-Epimer der Verbindung  $[11\beta,16\alpha]16,17-[(\text{Cyclohexylmethyl})\text{bis}(\text{oxy})]-11\text{-hydroxy-}21-(2\text{-methyl-}1\text{-oxopropoxy})\text{pregna-}1,4\text{-dien-}3,20\text{-dion}$  sondern auch R/S-Epimerengemische in jedem beliebigen Mischungsverhältnis (also die Verbindungen  $[11\beta,16\alpha(R)]-16,17-[(\text{Cyclohexylmethyl})\text{bis}(\text{oxy})]-11\text{-hydroxy-}21-(2\text{-methyl-}1\text{-oxopropoxy})\text{pregna-}1,4\text{-dien-}3,20\text{-dion}$  und  $[11\beta,16\alpha(S)]-16,17-[(\text{Cyclohexylmethyl})\text{bis}(\text{oxy})]-11\text{-hydroxy-}21-(2\text{-methyl-}1\text{-oxopropoxy})\text{pregna-}1,4\text{-dien-}3,20\text{-dion}$ ) verstanden, wobei solche bevorzugt sind, die im wesentlichen aus R-Epimeren bestehen. Erfindungsgemäß bedeutet im wesentlichen aus R-Epimeren bestehend, dass der Anteil an S-Epimeren im Gemisch kleiner oder gleich 5%, bevorzugt kleiner oder gleich 1% ist.

Bei Formoterol handelt es sich um die chemische Verbindung N-[2-hydroxy-5-(1-hydroxy-2-((2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl)amino)ethyl)phenyl]formamid. Formoterol kann in Form von verschiedenen Stereoisomeren existieren. Bei den erfindungsgemäßen Kombinationen handelt es sich bevorzugt um die Kombination von Ciclesonid mit R,R-Formoterol. Erfindungsgemäß kann die Wirkstoffbezeichnung R,R-Formoterol auch Gemische verschiedener Stereoisomeren von Formoterol umfassen kann. Bevorzugt bestehen solche Mischungen im wesentlichen aus R,R-Formoterol. Erfindungsgemäß bedeutet im wesentlichen aus R,R-Formoterol bestehend, dass der Anteil an R,R-Formoterol im Gemisch der Stereoisomeren von Formoterol größer oder gleich 95% ist, bevorzugt größer oder gleich 99%. Stereoisomere von Formoterol sind beispielsweise beschrieben in der WO98/21175, der WO99/17754, der US 6068833 und der US5795564.

Das R,R-Formoterol kann als solches oder in chemisch gebundener Form vorliegen. Hierunter wird verstanden, dass das R,R-Formoterol auch in Form pharmakologisch verträglichen Salze und/oder als Solvate (z.B. Hydrate) etc. vorliegen kann. Als pharmakologisch verträgliche Salze eignen sich hierbei insbesondere wasserlösliche und wasserunlösliche Säureadditionssalze mit Säuren wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Zitronensäure, D-Gluconsäure, Benzoesäure, 2-(4-Hydroxybenzoyl)-benzoesäure, Buttersäure, Sulfosalicylsäure, Maleinsäure, Laurinsäure, Äpfelsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Embonsäure, Stearinsäure, Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder 1-Hydroxy-2-naphthoesäure, wobei die Säuren bei der Salzherstellung - je nachdem, ob es sich um eine ein- oder mehr-

basige Säure handelt und je nachdem, welches Salz gewünscht wird - im äquimolaren oder einem davon abweichenden Mengenverhältnis eingesetzt werden. Bevorzugt genannt sei das Fumarat von R,R-Formoterol, besonders bevorzugt in Form des Dihydrats.

Als Atemwegserkrankungen seien insbesondere allergen- und inflammatorisch induzierte Bronchialerkrankungen [Bronchitis, obstruktive Bronchitis (insbesondere COPD, = chronic obstructive pulmonary disease), spastische Bronchitis, allergische Bronchitis, allergisches Asthma, Asthma bronchiale] genannt, die durch die erfindungsgemäße Kombination auch im Sinne einer Langzeittherapie (gewünschtenfalls unter jeweiliger Anpassung der Dosierung der Einzelkomponenten an die aktuellen, beispielsweise jahreszeitlich bedingten Schwankungen unterliegenden Bedürfnisse) behandelt werden können.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung wird unter "Anwendung" in erster Linie die topische Applikation in inhalativer Form verstanden. Die Wirkstoffe werden hierzu vorzugsweise in Form von Aerosolen inhalativ verabreicht, wobei die Aerosol-Teilchen bevorzugt einen Durchmesser von 0,5 bis 10 µm, vorteilhafterweise von 2 bis 6 µm haben. Die Aerosolerzeugung kann auf dem Fachmann bekannte Weise erfolgen, z.B. durch treibgasfreie Anwendung von mikronisierten Wirkstoffen aus Inhalationskapseln erfolgen.

Die kombinierte Anwendung ist im Sinne der vorliegenden Erfindung kann so verstanden werden, dass die Substanzen gleichzeitig aus einem hierfür geeigneten Gerät inhalativ appliziert werden. Als bevorzugte Geräte seien hierbei Pulverinhalatoren (Trockenaerosolgeneratoren) genannt. Hierbei können die Substanzen bereits fertig gemischt vorliegen, oder sie können aus getrennten Verpackungseinheiten bei der Inhalation gleichzeitig entnommen werden.

Die Verwendung von zwei getrennten Verpackungseinheiten bietet den Vorteil, dass die zu applizierende Dosis an Ciclesonid einerseits und an R,R-Formoterol andererseits aufeinander abgestimmt und auf den Individualfall genau angepaßt werden kann.

Die kombinierte Anwendung im Sinne der vorliegenden Erfindung kann aber auch so verstanden werden, dass die Applikation der Einzelkomponenten direkt nacheinander oder aber auch mit größerem zeitlichen Abstand erfolgt, wobei vorteilhafterweise zunächst das R,R-Formoterol inhalativ appliziert wird, um für die nachfolgende Applikation des Ciclesonid die Atemwege zu relaxieren, um so eine höhere und gleichmäßigere Deposition von Ciclesonid in den Atemwegen und in der Lunge sicherzustellen.

Kombinierte Anwendung oder Kombination bedeutet erfindungsgemäß insbesondere auch dass die Wirkstoffe Ciclesonid und R,R-Formoterol in synergistischer Weise (d.h. überadditiver Weise) wirken.

Die Dosierung der Wirkstoffe erfolgt in einer für die Einzeldosierung üblichen Größenordnung, wobei aufgrund der sich gegenseitig positiv beeinflussenden und verstärkenden Einzelwirkungen die jeweiligen Dosierungen bei der kombinierten Gabe der Wirkstoffe gegenüber der Norm eher verringert werden können. Üblicherweise wird das Ciclesonid, gewünschtenfalls in Form einer ein-, zwei- oder dreimaligen Gabe pro Tag, in einer Dosierung von 0,05 bis 1 mg pro Tag verabfolgt. Das R,R-Formoterol wird in einer Dosierung von 10 bis 50 µg pro Tag durch ein-, zwei- oder dreimalige Gabe pro Tag verabfolgt.

Neben den Wirkstoffen enthalten die erfindungsgemäßen Darreichungsformen gewünschtenfalls noch die erforderlichen Hilfs- und oder Trägerstoffe oder gegebenenfalls weitere Wirkstoffe. Erfindungsgemäß handelt es sich dabei um solche Hilfs- und oder Trägerstoffe, die für Darreichungsformen benötigt werden, die mittels Pulverinhalatoren verabreicht werden. Beispielhaft genannt seien hier Füllstoffe wie z.B. Lactose bei Pulverinhalatoren.

Für die Zwecke der Inhalation stehen bei den Pulverinhalatoren eine Reihe von technischen Lösungen zur Verfügung (z.B. Diskhaler® Rotadisk®, Turbohaler® oder die in den europäischen Patentanmeldungen EP 0 505 321, EP 407028, EP 650410, EP 691865 oder EP 725725 beschriebenen Inhalatorsysteme), mit denen eine optimale Wirkstoffapplikation erzielbar ist.

BeispielInhalationskapsel

In einem Turbulamischer werden 400 mg Ciclesonid mikronisiert, 119 mg Formoterolfumarat Dihydrat (= 93 mg Formoterol) mikronisiert und 36,1 g Lactose Monohydrat Ph. Eur. II in zwei Portionen gemischt. Die durch ein 0,71 mm Sieb gesiebte Mischung wird in den Mischbehälter eines Planetenmischers überführt. Nach Zumischen von weiteren 63,0 g Lactose Monohydrat Ph. Eur. II werden 25 mg der Pulvermischung in Kapseln der Größe 3 abgefüllt, die mit einem handelsüblichen Pulverinhalator appliziert werden können. Ein Sprühstoß enthält 100 µg Ciclesonid und 24 µg R,R-Formoterol.

Mehrdosis-Pulverinhalator

1000 g Lactose-Monohydrat (Ph. Eur. 4) werden durch eine Siebmühle gegeben. In einem Turbulamischer werden 300 mg durch ein 0,5mm-Sieb gesiebt R,R-Formoterolfumarat Dihydrat mikronisiert und 97,2 g des deagglomerierten Lactose-Monohydrates gemischt. In einen Rührmischer werden 250 g des deagglomerierten Lactose-Monohydrates eingefüllt und mit 2,5 g durch ein 0,5mm-Sieb gesiebt Ciclesonid mikronisiert gemischt. Die Formoterol-Lactose-Vormischung wird über ein 0,5mm-Sieb in den Mischbehälter des Rührmischers gegeben und kurz untergemischt. Nach Zumischen von weiteren 650 g deagglomeriertem Lactose-Monohydrat werden 1,5 g der Pulvermischung mit einer geeigneten Abfüllmaschine in das Pulverreservoir eines Mehrdosis-Pulverinhalators abgefüllt. Nach Verschließen der Reservoirkammer mit einem Stopfen, dem Aufsetzen des Mundrohres und/oder der Schutzkappe wird der Pulverinhalator zum Schutz vor Luftfeuchtigkeit in eine geeignete Schutzfolie eingeschweißt. Ein Pulverinhalator enthält mindestens 60 Einzeldosen (20,0 mg Pulver) zu je 50 µg Ciclesonid und 6 µg R,R-Formoterolfumarat-Dihydrat.

Mehrdosis-Pulverinhalator

60 mg Formoterolfumarat-Dihydrat mikronisiert und 7,27 g Lactose-Monohydrat Ph. Eur. 4 werden durch ein 0,5mm-Sieb gesiebt und im Turbulamischer gemischt. Die Formoterol-Lactose-Vormischung wird erneut durch ein 0,5mm Sieb gesiebt und mit 2,67 g gesiebt Ciclesonide mikronisiert und 90 g gesiebt Lactose-Monohydrat Ph. Eur. 4 in ein Edelstahlgefäß gegeben und im Turbulamischer gemischt. 1,2 g der Pulvermischung werden mit einer geeigneten Abfüllmaschine in das Pulverreservoir eines Mehrdosis-Pulverinhalators abgefüllt. Nach Verschließen der Reservoirkammer mit einem Stopfen, dem Aufsetzen des Mundrohres und/oder der Schutz-

- 6 -

kappe wird der Pulverinhalator zum Schutz vor Luftfeuchtigkeit in eine geeignete Schutzfolie eingeschweißt.

Ein Pulverinhalator enthält mindestens 120 Einzeldosen (7,5 mg Pulver) zu je 200 µg Ciclesonid und 4,5 µg R,R-Formoterolfumarat-Dihydrat.



Patentansprüche

1. Arzneimittel enthaltend den Wirkstoff Ciclesonid und R,R-Formoterol in fixer oder freier Kombination.
2. Arzneimittel für die Behandlung von Atemwegserkrankungen, enthaltend den Wirkstoff Ciclesonid und R,R-Formoterol in fixer oder freier Kombination und zusammen mit üblichen Hilfs- oder Trägerstoffen in einer für die inhalative Applikation mittels Pulverinhalator geeigneten Darreichungsform.
3. Arzneimittel nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff Ciclesonid und R,R-Formoterol fertig gemischt in einer fixen Kombination vorliegen.
4. Arzneimittel nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass Laktose als Hilfs- oder Trägerstoff vorhanden ist.
5. Arzneimittel nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff Ciclesonid und das R,R-Formoterol in getrennten Verpackungseinheiten vorliegen, wobei der Wirkstoff Ciclesonid und das R,R-Formoterol aus den getrennten Verpackungseinheiten so entnommen werden können, dass sie für die gleichzeitige inhalative Applikation zur Verfügung stehen.
5. Arzneimittel nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff Ciclesonid und das R,R-Formoterol in getrennten Verpackungseinheiten vorliegen, wobei der Wirkstoff Ciclesonid und das R,R-Formoterol aus den getrennten Verpackungseinheiten so entnommen werden, dass sie nacheinander inhalativ appliziert werden.
6. Arzneimittel nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff Ciclesonid zu mehr als 95 % in Form seines R-Epimeren vorliegt.
7. Arzneimittel nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Ciclesonid zu mehr als 95 % in Form seines R-Epimeren vorliegt und dass es sich bei dem Wirkstoff R,R-Formoterol um ein Salz und/oder Hydrat dieses Wirkstoffs handelt.
8. Anwendung des Wirkstoffs Ciclesonid in fixer oder freier Kombination mit R,R-Formoterol bei der Behandlung von Atemwegserkrankungen.
9. Anwendung nach Anspruch 8, wobei es sich um eine fixe Kombination handelt und die Wirkstoffe in einer für die inhalative Applikation mittels Pulverinhalator geeigneten Form vorliegen.

10. Anwendung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff Ciclesonid zu mehr als 95 % in Form seines R-Epimeren vorliegt.

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft die Kombination von Ciclesonid mit R,R-Formoterol.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☐ FADED TEXT OR DRAWING

☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**